

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
17 septembre 2014

FORSTEO 20 µg/80 µL, solution injectable en stylo prérempli
B/1 stylo pré-rempli, cartouche de 2,4 ml (CIP : 34009 362 216 2 8)

Laboratoire LILLY France

DCI	Tériparatide
Code ATC (2014)	H05AA02 (hormones parathyroïdiennes et analogues)
Motif de l'examen	**Renouvellement d'inscription**
Liste concernée	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indications concernées (JO du 06/01/2009)	**Les indications thérapeutiques de FORSTEO ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont : « - traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée ; - traitement de l'ostéoporose chez l'homme ayant au moins deux fractures vertébrales ; - traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture (c'est-à-dire avec antécédents d'au moins deux fractures vertébrales) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale. »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 10/06/2003 (procédure centralisée) Rectificatifs du 25/02/2009 (allongement de la durée maximale de traitement) et du 28/08/2009 (modification du RCP)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception

Classement ATC	2014	
	H	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
	H05	Médicaments de l'équilibre calcique
	H05A	Hormones parathyroïdiennes
	H05AA	Hormones parathyroïdiennes et analogues
	H05AA02	Tériparatide

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité FORSTEO réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 17/08/2009 (JO du 06/01/2009).

Dans son avis précédent (22 juillet 2009, renouvellement d'inscription) la Commission de la Transparence avait considéré que le service médical rendu par FORSTEO restait important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, masculine et cortisonique chez les patients présentant au moins 2 fractures vertébrales.
Elle avait réévalué son ASMR dans chacune des indications :
- dans l'ostéoporose post-ménopausique, « après prise en compte des données d'efficacité à 24 mois et de l'ensemble des données disponibles sur les conditions d'utilisation », l'amélioration du service médical rendu de FORSTEO avait été baissée de niveau modéré à mineur (**ASMR IV**) par rapport aux bisphosphonates administrés par voie orale,
- dans l'ostéoporose masculine, la Commission avait maintenu que FORSTEO n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport aux bisphosphonates,
- dans l'ostéoporose cortisonique, elle avait maintenu une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture, présentant au moins deux fractures vertébrales.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« FORSTEO est indiqué chez les adultes.
- Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture : ostéoporose post-ménopausique et ostéoporose masculine. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.
- Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucun nouvel essai clinique visant à étudier l'efficacité de FORSTEO sur l'incidence des fractures n'a été publié depuis le précédent avis (22/07/2009).
Le laboratoire a fourni plusieurs études qui ne portaient pas sur le critère cliniquement pertinent à savoir l'incidence des fractures mais sur la densité minérale osseuse (DMO) ou la diminution de la douleur après une fracture. Par conséquent, elles n'apportent pas de nouvelle donnée d'efficacité pertinente.

D'autre part, en 2009, à la demande de la DGS, la Commission de la Transparence avait demandé la « réalisation d'un suivi représentatif de la population traitée et mieux susceptible de répondre aux objectifs fixés en 2004 que la précédente étude post-inscription ». Cette nouvelle étude post-inscription ayant le même objectif que la précédente, et la Commission disposant déjà de données d'observance à un traitement par FORSTEO (bien que partielles), le comité de suivi en vie réelle HAS-CEPS a décidé, en juillet 2013, d'annuler la nouvelle étude post-inscription.

Le laboratoire a fait état d'une étude observationnelle européenne en cours (Etude ExFOS), prospective dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité en vie réelle de FORSTEO. Le laboratoire s'engage à fournir à la HAS les résultats de cette étude dès qu'ils seront disponibles (fin de l'étude prévue au 3ème trimestre 2016).

Pour conclure, il n'y a pas de nouvelles données d'efficacité pertinente depuis le dernier avis de 2009.

04.2 Effets indésirables

◗ Le laboratoire a fourni les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 13/09/2012 au 12/09/2013, période pendant laquelle la durée maximale de traitement par FORSTEO était 24 mois. Aucun cas d'ostéosarcome associé au tériparatide n'a été observé en Europe, ni aux Etats-Unis pendant cette période.
D'autre part, une revue cumulative des cas de calciphylaxie et autre troubles de la calcification notifiés avec le tériparatide est en cours de réalisation par le laboratoire Lilly.

◗ Le RCP a été modifié depuis l'avis précédent (cf. annexe). Il s'agit principalement de modifications de forme et de la précision de la fréquence de certains effets indésirables :
- syncope (fréquent)
- insuffisance rénale/dysfonction rénale (rare)
- crampes/douleurs dorsales (peu fréquent).

Il a également été précisé que FORSTEO n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules.

◗ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données de l'IMS, environ 29 000 prescriptions de FORSTEO ont été effectuées (cumul mobile annuel printemps 2014).
Le faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative des prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis le dernier examen de la Commission (22/07/2009), la place de FORSTEO dans la stratégie thérapeutique de l'ostéoporose n'a pas été modifiée.

L'ostéoporose est définie par un T-score ≤-2,5 en l'absence de toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante. L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la prévention des fractures.
En l'absence de comparaison directe entre les différents médicaments anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, tériparatide, ranélate de strontium et dénosumab), le choix du traitement sera fonction du risque de fracture vertébrale et/ou non vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures, ainsi que du terrain de la patiente et des contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

Ostéoporose post-ménopausique
Selon l'actualisation de 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique[1] et la fiche de bon usage de la HAS publiée en juin 2014[2], un traitement est systématiquement préconisé en cas d'ostéoporose compliquée de fracture. En l'absence de fracture chez les femmes ménopausées, l'indication du traitement sera discutée au cas par cas, en fonction du risque individuel de fracture. Ce risque est évalué en se fondant sur la valeur du T-score et la présence éventuelle d'autres facteurs de risque de fractures. Un traitement doit ainsi être envisagé chez les femmes ayant :
- une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou
- un T score ≤ -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans), le tabagisme et l'alcoolisme.

Avant l'instauration de tout traitement anti-ostéoporotique, il convient de rechercher et de corriger les carences en calcium et vitamine D. La supplémentation vitamino-calcique sera poursuivie si nécessaire pendant le traitement anti-ostéoporotique.

Les possibilités thérapeutiques dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique sont les bisphosphonates, le ranélate de strontium, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ou SERM (raloxifène), un anticorps monoclonal anti-RANKL (dénosumab) et les dérivés de la parathormone (tériparatide). Ces médicaments n'ont pas fait l'objet de comparaison directe de leur effet anti-fracturaire.

Seuls certains bisphosphonates (alendronate, risédronate et zolédronate) et le ranélate de strontium réduisent à la fois le risque de fractures vertébrales et de hanche. A noter que le

---

[1] Briot K *et al*.2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2012;79:304-13.
[2] HAS. Les médicaments de l'ostéoporose. Bon usage du médicament. Juin 2014

service médical rendu du ranélate de strontium a été dégradé au niveau insuffisant en juillet 2014.

La survenue d'une fracture après la première année de traitement, malgré une observance satisfaisante, doit faire reconsidérer le traitement. Un autre médicament pourra être proposé y compris au sein de la même classe pharmacologique.

Place du tériparatide dans la stratégie thérapeutique :
Le tériparatide (FORSTEO) doit être réservé aux ostéoporoses sévères, c'est à dire compliquées d'au moins deux fractures vertébrales.

<u>Ostéoporose masculine</u>
L'ostéoporose masculine étant secondaire dans plus de la moitié des cas, il importe de traiter les causes associées (endocrinopathies surtout) et d'obtenir l'éviction du tabac et de l'alcool. Une activité physique régulière et la correction d'éventuelles carences d'apport en calcium et vitamine D sont également conseillées.
En dehors du traitement étiologique et de la supplémentation en calcium et vitamine D, les bisphosphonates (alendronate - FOSAMAX 10 mg en prise quotidienne et risédronate – ACTONEL 35 mg en prise hebdomadaire), le dénosumab (PROLIA) et le tériparatide (FORSTEO) ont une AMM dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme. A noter que le dénosumab n'a pas encore été évalué par la Commission dans l'ostéoporose masculine.
Il a été démontré que FORSTEO et les bisphosphonates augmentent la masse osseuse mais leur efficacité anti-fracturaire n'a pas été démontrée chez l'homme,

Place du tériparatide dans la stratégie thérapeutique :
Comme chez la femme, FORSTEO doit être réservé aux ostéoporoses sévères, c'est à dire compliquées d'au moins deux fractures vertébrales.

<u>Ostéoporose cortisonique</u>
La prévention de l'ostéoporose cortisonique doit être envisagée lors d'une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), administrée par voie générale, à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.
En cas d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement doit être systématiquement instauré. En l'absence d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement devra être envisagé si le T-score rachidien ou fémoral est < -1,5.

Les bisphosphonates : ACTONEL 5 mg et FOSAMAX 5 mg permettent de prévenir la perte de masse osseuse dès le début de la corticothérapie.

Place du tériparatide dans la stratégie thérapeutique :
FORSTEO peut être proposé dans la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique chez les hommes ou chez les femmes à haut risque fracturaire (c'est à dire ayant au moins 2 fractures vertébrales), dans le respect des contre-indications.

Dans ces trois indications, FORSTEO doit être administré une fois par jour par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.
Selon le RCP, la durée maximale de traitement par FORSTEO est de **24 mois** non renouvelable. Le relais sera pris par un autre médicament en particulier un bisphosphonate.
Depuis son précédent avis (22/07/2009), la Commission ne dispose toujours pas de données d'efficacité anti-fracturaire de FORSTEO au-delà de 18 mois de traitement, c'est pourquoi elle maintient sa précédente recommandation, à savoir que le remboursement de FORSTEO soit limité à 18 mois de traitement.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son précédent avis (22/07/2009) n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

Ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose post-ménopausique est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.
FORSTEO est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques vertébrales.
Son efficacité sur les fractures de la hanche n'a pas été établie.
Cette spécialité est un médicament de première ou de deuxième intention.
Il existe des alternatives médicamenteuses.
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FORSTEO reste important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales.

Ostéoporose masculine

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.
Chez l'homme, FORSTEO augmente la masse osseuse lombaire ; son efficacité anti-fracturaire n'a pas été démontrée.
FORSTEO est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques chez les patients ayant une ostéoporose idiopathique ou associée à un hypogonadisme, lorsque le traitement étiologique de celle-ci est insuffisant ou inapproprié.
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
FORSTEO est un médicament de première ou de deuxième intention.
Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FORSTEO reste important dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme ayant au moins deux fractures vertébrales.

Ostéoporose cortisonique

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. Elle est caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une altération de la microarchitecture de l'os, augmentant la fragilité osseuse et le risque fracturaire.
La perte osseuse est précoce et elle est particulièrement importante durant les premiers mois de traitement.
L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.
FORSTEO est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques.
FORSTEO augmente la masse osseuse lombaire ; son efficacité anti-fracturaire n'a pas été formellement démontrée.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
FORSTEO est un médicament de première ou de deuxième intention.
Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FORSTEO reste important dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture (c'est-à-dire avec antécédents d'au moins deux fractures vertébrales) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, aux posologies de l'AMM, dans le périmètre d'indication :
- traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales ;
- traitement de l'ostéoporose chez l'homme ayant au moins deux fractures vertébrales ;
- traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture (c'est-à-dire avec antécédents d'au moins deux fractures vertébrales) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

◗ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

◗ **Conditionnement :** il est adapté aux conditions de prescription.

ANNEXE :

Tableau récapitulant les modifications associées aux rectificatifs du RCP du 28/08/2009, 18/03/2010, 26/07/2011 et 13/02/2013

Les ajouts sont identifiés **en gras surligné**
Les suppressions sont indiquées ~~en barré~~

Type de variation Décision de Commission	Objet	Modifications introduites dans le RCP
Variation EMEA/H/C/425/II/21 **DC du 28/08/2009**	Mise à jour rubrique 4.3 Contre-indications Mise à jour rubrique 4.8 Effets indésirables Ajout de l'effet indésirable : Insuffisance rénale/dysfonction rénale	**4.3 Contre-indications** – Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients – Grossesse et allaitement (voir rubriques 4.4 et 4.6) – Hypercalcémie – Insuffisance rénale sévère – Maladies métaboliques osseuses **(dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget)** autres que l'ostéoporose primitive **ou l'ostéoporose cortisonique** ~~(dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget)~~ – Elévation inexpliquée des phosphatases alcalines – Antécédent de radiothérapie du squelette par méthode conventionnelle ou par implant. – Chez les patientes atteintes de tumeurs osseuses malignes ou de métastases osseuses, le traitement par tériparatide est contre indiqué **4.8 Effets indésirables** (…) Les effets indésirables liés à l'utilisation du tériparatide dans les essais cliniques portant sur l'ostéoporose **et à l'exposition après commercialisation** sont résumés dans le tableau ci-dessous. (…) **Investigations** *Peu fréquent* : Prise de poids, souffle cardiaque, augmentation des phosphatases alcalines **Affections cardiaques**

		Fréquent : Palpitations *Peu fréquent* : Tachycardie
		Affections hématologiques et du système lymphatique *Fréquent* : Anémie
		Affections du système nerveux *Fréquent* : Sensations vertigineuses, céphalées, sciatique
		Affections de l'oreille et du labyrinthe *Fréquent* : Vertiges
		Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales *Fréquent* : Dyspnée *Peu fréquent* : Emphysème
		Affections gastro-intestinales *Fréquent* : Nausées, vomissements, hernie hiatale, reflux gastro-œsophagien *Peu fréquent* : Hémorroïdes
		Affections du rein et des voies urinaires *Peu fréquent* : Incontinence urinaire, polyurie, miction impérieuse **Fréquence indéterminé : Insuffisance rénale/dysfonction rénale**
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané *Fréquent* : Hypersudation
		Affections musculo-squelettiques et systémiques *Très fréquent* : Douleurs dans les membres *Fréquent* : Crampes *Peu fréquent* : Myalgies, arthralgies *Fréquence indéterminée* : Crampes/douleurs dorsales*
		Troubles du métabolisme et de la nutrition *Fréquent* : Hypercholestérolémie *Peu fréquent* : Hypercalcémie supérieure à 2,76 mmol/l, hyperuricémie *Rare* : Hypercalcémie supérieure à 3,25 mmol/l
		Affections vasculaires *Fréquent* : Hypotension
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration *Fréquent* : Fatigue, douleur thoracique, asthénie, manifestations minimes et transitoires au site d'injection incluant : douleur, gonflement, érythème, hématomes localisés, prurit et saignement mineur

		Peu fréquent: Erythème au site d'injection, réaction au site d'injection *Rare* : Réactions allergiques possibles peu après l'injection : dyspnée aiguë, œdème bucco-facial, urticaire généralisé, douleurs thoraciques, œdèmes (principalement périphériques) **Affections psychiatriques** *Fréquent* : Dépression * Des cas graves de crampes ou de douleurs dorsales ont été rapportés dans les minutes suivant l'injection. (…) **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmaco-thérapeutique : Hormones parathyroïdiennes et analogues, code ATC : H05 AA02~~3~~
Variation EMEA/H/C/425/IB/23 **Opinion du CHMP du 18/03/2010** RCP et notice mis à jour lors de la DC du 25/10/2010	Mise à jour rubrique 4.8 Effets indésirables	**4.8 Effets indésirables** (…) **Affections du système nerveux** *Fréquent* : Sensations vertigineuses, céphalées, sciatique **Fréquence indéterminée : Syncope**
Variation EMEA/H/C/425/II/29 **DC du 26/07/2011**	Mise à jour des fréquences des effets indésirables Modifications mineures	**4.8 Effets indésirables** (…) **Investigations** *Peu fréquent* : Prise de poids, souffle cardiaque, augmentation des phosphatases alcalines **Affections cardiaques** *Fréquent* : Palpitations *Peu fréquent* : Tachycardie **Affections hématologiques et du système lymphatique** *Fréquent* : Anémie

			Affections du système nerveux *Fréquent* : Sensations vertigineuses, céphalées, sciatique, **syncope** ~~*Fréquence indéterminée :* Syncope~~
			Affections de l'oreille et du labyrinthe *Fréquent* : Vertiges
			Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales *Fréquent* : Dyspnée *Peu fréquent :* Emphysème
			Affections gastro-intestinales *Fréquent* : Nausées, vomissements, hernie hiatale, reflux gastro-œsophagien *Peu fréquent* : Hémorroïdes
			Affections du rein et des voies urinaires *Peu fréquent* : Incontinence urinaire, polyurie, miction impérieuse, **lithiase rénale** ~~*Fréquence indéterminée*~~ **Rare** *:* Insuffisance rénale/dysfonction rénale
			Affections de la peau et du tissu sous-cutané *Fréquent* : Hypersudation
			Affections musculo-squelettiques et systémiques *Très fréquent* : Douleurs dans les membres *Fréquent* : Crampes *Peu fréquent* : Myalgies, arthralgies, **crampes/douleurs dorsales*** ~~*Fréquence indéterminée :* crampes/douleurs dorsales*~~
			Troubles du métabolisme et de la nutrition *Fréquent* : Hypercholestérolémie *Peu fréquent* : Hypercalcémie supérieure à 2,76 mmol/l, hyperuricémie *Rare* : Hypercalcémie supérieure à 3,25 mmol/l
			Affections vasculaires *Fréquent* : Hypotension
			Troubles généraux et anomalies au site d'administration *Fréquent :* Fatigue, douleur thoracique, asthénie, manifestations minimes et transitoires au site d'injection incluant : douleur, gonflement, érythème, hématomes localisés, prurit et saignement mineur. *Peu fréquent* : Erythème au site d'injection, réaction au site d'injection *Rare* : Réactions allergiques possibles peu après l'injection : dyspnée aiguë, œdème bucco-facial, urticaire généralisé, douleurs thoraciques, œdèmes (principalement périphériques).

		Affections psychiatriques *Fréquent :* Dépression * Des cas graves de crampes ou de douleurs dorsales ont été rapportés dans les minutes suivant l'injection. (…) **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** (…) Ostéoporose masculine : 437 patients (âge moyen 58,7 ans) atteints d'ostéoporose hypogonadique (définie par un ~~faible~~ taux **matinal faible** de testostérone libre ou une FSH ou une LH élevée) ou idiopathique ont été inclus dans un essai clinique. A l'inclusion, le**s** T score**s** moyen**s** de la densité minérale osseuse au rachis et au col fémoral étai**en**t respectivement de -2,2 DS et -2,1 DS. A l'inclusion, 35% des patients avaient un antécédent de fracture vertébrale et 59 % avaient une fracture périphérique. (…) **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES** **6.3 Durée de conservation** 2 ans. La stabilité chimique, physique et microbiologique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre ~~+~~2°C et ~~+~~8°C. Après la première utilisation, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum entre ~~+~~2°C à ~~+~~8°C. En cours d'utilisation, toute autre condition de durée et de conservation est de la responsabilité de l'utilisateur.
Variation EMEA/H/C/425/R/31 **DC du 13/02/2013**	Renouvellement de l'AMM et alignement des annexes d'AMM sur la version 8.1 du QRD template	**1. D**É~~E~~**NOMINATION DU M**É~~E~~**DICAMENT** FORSTEO 20 microgrammes/80 microlitres solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque dose de **80 microlitres** contient 20 microgrammes de tériparatide*. Un stylo prérempli de 2,4 m**L**~~l~~ contient 600 microgrammes de tériparatide (correspondant à 250 microgrammes par m**L**~~l~~).

*Tériparatide, rhPTH (1-34), produit sur *E. coli* par la technique de l'ADN recombinant.

Le tériparatide est identique à la séquence des 34 acides aminés de l'extrémité amino-terminale de la parathormone humaine endogène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ~~en stylo prérempli~~.

Solution incolore, limpide.

4. DONNÉ~~E~~ES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

FORSTEO est indiqué chez les adultes.

Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture (voir rubrique 5.1) : ostéoporose post-ménopausique et ostéoporose masculine. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.

Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de FORSTEO est de 20 microgrammes administrés une fois par jour*, ~~par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.~~*

~~Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection (voir rubrique 6.6). Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo.~~

La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 24 mois (voir rubrique 4.4). Ce traitement de 24 mois par FORSTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient.

Les patients doivent être supplémentés en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patients après l'interruption du traitement par FORSTEO.

<u>Populations particulières</u>

~~Utilisation en cas d'insuffisance rénale :~~ **Patients avec une insuffisance rénale**

FORSTEO ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir

rubrique 4.3). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, FORSTEO doit être utilisé avec prudence. **Aucune précaution particulière n'est à prendre chez les patients ayant une insuffisance rénale légère**.

~~*Utilisation en cas d'insuffisance hépatique* :~~ **Patients avec une insuffisance hépatique**

~~a~~**A**ucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique (voir rubrique 5.3). **Par conséquent, FORSTEO doit être utilisé avec prudence.**

Enfant et adulte jeune dont les épiphyses ne sont pas soudées :

~~Aucune évaluation n'a été effectuée chez l'enfant (moins de 18 ans).~~ **La sécurité et l'efficacité de FORSTEO chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.** FORSTEO ne doit pas être utilisé chez l'enfant ~~(~~**de** moins de 18 ans~~),~~ ou chez l'adulte jeune dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Personnes âgées

Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

FORSTEO doit être administré une fois par jour par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.

Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection (voir rubrique 6.6).

Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des **excipients mentionnés à la rubrique 6.1**
- Grossesse et allaitement (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Hypercalcémie
- Insuffisance rénale sévère
- Maladies métaboliques osseuses (dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget) autres que l'ostéoporose primitive ou l'ostéoporose cortisonique.
- Elévation inexpliquée des phosphatases alcalines
- Antécédent de radiothérapie du squelette par méthode conventionnelle ou par implant.
- Chez les patients atteints de tumeurs osseuses malignes ou de métastases osseuses, le

traitement par tériparatide est contre-indiqué.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Calcémie et calciurie

Chez les patients normocalcémiques, des augmentations légères et transitoires de la calcémie ont été observées après l'injection de tériparatide. Après chaque dose de tériparatide, la calcémie atteint un maximum en 4 à 6 heures et revient aux valeurs basales en 16 à 24 heures. **Par conséquent, si des prélèvements sanguins sont réalisés pour le dosage de la calcémie, ceux-ci doivent être faits au moins 16 heures après la dernière injection de FORSTEO.** Il n'est pas nécessaire de surveiller la calcémie pendant le traitement.

~~Par conséquent, si un prélèvement sanguin doit être effectué chez un patient, il devra être fait au moins 16 heures après la dernière injection de FORSTEO.~~

Lithiase urinaire

FORSTEO peut induire une légère augmentation de l'excrétion urinaire du calcium mais dans les études cliniques, l'incidence de l'hypercalciurie des patients traités par FORSTEO n'était pas différente de celle observée chez les patients recevant du placebo.

FORSTEO n'a pas été étudié chez les patients ayant une lithiase urinaire évolutive. FORSTEO doit être utilisé avec prudence chez ces patients, en raison du risque d'aggravation de cette pathologie.

Hypotension orthostatique

Dans des études cliniques de courte durée avec FORSTEO, des épisodes isolés d'hypotension orthostatique transitoire ont été observés. Typiquement, ce type d'événement débutait dans les 4 heures suivant l'administration et disparaissait spontanément en quelques minutes à quelques heures. Les épisodes d'hypotension orthostatique transitoire survenaient à la suite des premières injections ; ils étaient corrigés en mettant le patient en position allongée et n'empêchaient pas la poursuite du traitement.

Insuffisance rénale

La prudence s'impose chez les patients avec une insuffisance rénale modérée.

Population de jeunes adultes

Les données d'utilisation de FORSTEO sont limitées dans la population de jeunes adultes, dont les femmes non ménopausées (voir rubrique 5.1). Dans cette population, le traitement ne doit être initié que lorsque le bénéfice l'emporte clairement sur les risques.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception lors du

		traitement par FORSTEO. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par FORSTEO doit être interrompu. **Durée de traitement** Des études chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de tériparatide (voir rubrique 5.3). Dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée de 24 mois ne doit pas être dépassée. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** **Dans une étude menée chez 15 sujets sains recevant quotidiennement de la digoxine jusqu'à atteinte de l'état d'équilibre, une dose unique de FORSTEO n'a pas modifié les effets cardiaques de la digoxine. Cependant, des notifications de cas sporadiques ont suggéré que l'hypercalcémie pouvait prédisposer les patients à la toxicité des digitaliques. Du fait de l'augmentation transitoire de la calcémie par FORSTEO, la prudence s'impose chez les patients traités par des digitaliques.** FORSTEO a fait l'objet d'études d'interactions pharmacodynamiques avec l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée. L'association de raloxifène ou d'un traitement hormonal substitutif à FORSTEO n'a pas modifié les effets de FORSTEO sur la calcémie ou la calciurie, ni les effets indésirables. ~~Dans une étude menée chez 15 sujets sains recevant quotidiennement de la digoxine jusqu'à atteinte de l'état d'équilibre, une dose unique de FORSTEO n'a pas modifié les effets cardiaques de la digoxine. Cependant, des notifications de cas sporadiques ont suggéré que l'hypercalcémie pouvait prédisposer les patients à la toxicité des digitaliques. Du fait de l'augmentation transitoire de la calcémie par FORSTEO, la prudence s'impose chez les patients traités par des digitaliques.~~ **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement** ***~~Recommandation générale~~*** ~~Des études chez le lapin ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). L'effet du tériparatide sur le développement du fœtus humain n'a pas été étudié. Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. Le passage du tériparatide dans le lait maternel n'est pas connu.~~ ~~FORSTEO est contre-indiqué durant la grossesse ou pendant l'allaitement~~. Femmes en âge de procréer / Contraception chez les femmes Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception lors du traitement par FORSTEO. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par FORSTEO doit être interrompu.

		Grossesse **FORSTEO est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).** **Allaitement** **FORSTEO est contre-indiqué pendant l'allaitement. Le passage du tériparatide dans le lait maternel n'est pas connu.** **Fécondité** **Des études chez le lapin ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). L'effet du tériparatide sur le développement du fœtus humain n'a pas été étudié. Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. Le passage du tériparatide dans le lait maternel n'est pas connu.** **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** ~~Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.~~ **FORSTEO n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**. ~~Cependant, une~~Une hypotension orthostatique transitoire ou une sensation vertigineuse a été observée chez certains patients. Ces patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition des symptômes. **4.8 Effets indésirables** ~~Parmi les patients inclus dans les essais cliniques menés avec le tériparatide, il a été rapporté au moins un évènement indésirable chez 82,8 % des patients sous FORSTEO et 84,5% des patients sous placebo.~~ **Résumé du profil de tolérance** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par FORSTEO sont : nausées, douleurs dans les membres, céphalées et sensations vertigineuses. **Liste tabulée des effets indésirables** **Parmi les patients inclus dans les essais cliniques menés avec le tériparatide, il a été rapporté au moins un évènement indésirable chez 82,8 % des patients sous FORSTEO et 84,5% des patients sous placebo.**

		Les effets indésirables liés à l'utilisation du tériparatide dans les essais cliniques portant sur l'ostéoporose et à l'exposition après commercialisation sont résumés dans le tableau ci-dessous. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : Très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000)~~, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)~~.

~~**Investigations**~~ ~~*Peu fréquent* : Prise de poids, souffle cardiaque, augmentation des phosphatases alcalines~~
~~**Affections cardiaques**~~ ~~*Fréquent* : Palpitations~~ ~~*Peu fréquent* : Tachycardie~~
Affections hématologiques et du système lymphatique *Fréquent* : Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition **Fréquent : Hypercholestérolémie** **Peu fréquent : Hypercalcémie supérieure à 2,76 mmol/L, hyperuricémie** **Rare : Hypercalcémie supérieure à 3,25 mmol/L**
Affections psychiatriques **Fréquent : Dépression**
Affections du système nerveux *Fréquent* : Sensations vertigineuses, céphalées, sciatique, syncope
Affections de l'oreille et du labyrinthe *Fréquent* : Vertiges
Affections cardiaques **Fréquent : Palpitations** **Peu fréquent : Tachycardie**
Affections vasculaires **Fréquent : Hypotension**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales *Fréquent* : Dyspnée *Peu fréquent* : Emphysème

		Affections gastro-intestinales *Fréquent* : Nausées, vomissements, hernie hiatale, reflux gastro-œsophagien *Peu fréquent* : Hémorroïdes
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané **Fréquent : Hypersudation**
		Affections musculo-squelettiques et systémiques **Très fréquent : Douleurs dans les membres** **Fréquent : Crampes** **Peu fréquent : Myalgies, arthralgies, crampes/douleurs dorsales***
		Affections du rein et des voies urinaires *Peu fréquent* : Incontinence urinaire, polyurie, miction impérieuse, lithiase rénale *Rare* : Insuffisance rénale/dysfonction rénale
		~~**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**~~ ~~*Fréquent* : Hypersudation~~
		~~**Affections musculo-squelettiques et systémiques**~~ ~~*Très fréquent* : Douleurs dans les membres~~ ~~*Fréquent* : Crampes~~ ~~*Peu fréquent* : Myalgies, arthralgies, crampes/douleurs dorsales*~~
		~~**Troubles du métabolisme et de la nutrition**~~ ~~*Fréquent* : Hypercholestérolémie~~ ~~*Peu fréquent* : Hypercalcémie supérieure à 2,76 mmol/l, hyperuricémie~~ ~~*Rare* : Hypercalcémie supérieure à 3,25 mmol/l~~
		~~**Affections vasculaires**~~ ~~*Fréquent* : Hypotension~~
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration *Fréquent* : Fatigue, douleur thoracique, asthénie, manifestations minimes et transitoires au site d'injection incluant : douleur, gonflement, érythème, hématomes localisés, prurit et saignement mineur. *Peu fréquent* : Erythème au site d'injection, réaction au site d'injection *Rare* : Réactions allergiques possibles peu après l'injection : dyspnée aiguë, œdème bucco-facial, urticaire généralisé, douleurs thoraciques, œdèmes (principalement périphériques)

Investigations **Peu fréquent : Prise de poids, souffle cardiaque, augmentation des phosphatases alcalines**
~~**Affections psychiatriques**~~ ~~*Fréquent :* Dépression~~

* Des cas graves de crampes ou de douleurs dorsales ont été rapportés dans les minutes suivant l'injection.

Description de certains effets indésirables

Dans des essais cliniques, les effets suivants ont été rapportés avec une différence de fréquence ≥ 1 % par rapport au placebo : vertiges, nausées, douleurs dans les membres, sensations vertigineuses, dépression, dyspnée.

FORSTEO augmente les concentrations sériques d'acide urique. Dans les essais cliniques, 2,8 % des patientes traitées par FORSTEO avaient une uricémie au-dessus de la limite supérieure des valeurs normales, par rapport à 0,7 % des patientes sous placebo. Cependant, cette hyperuricémie ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de crises de goutte, d'arthralgies ou de lithiase urinaire.

Dans un vaste essai clinique des anticorps dirigés contre tériparatide ont été détectés chez 2,8 % des femmes recevant FORSTEO. Généralement, les anticorps ont été détectés pour la première fois après 12 mois de traitement et leur taux a diminué après l'arrêt du traitement. Chez ces patientes, il n'a pas été mis en évidence de réactions d'hypersensibilité, de réactions allergiques, d'effets sur la calcémie ou sur les variations de densité minérale osseuse **(DMO).**

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

~~Aucun cas de surdosage n'a été rapporté pendant les essais cliniques.~~ FORSTEO a été administré à des doses uniques allant jusqu'à 100 microgrammes et à des doses répétées allant jusqu'à 60 microgrammes/jour pendant 6 semaines.

Les effets pouvant être attendus lors d'un surdosage sont une hypercalcémie différée dans le temps et un risque d'hypotension orthostatique. Peuvent aussi survenir : nausées, vomissements, sensations vertigineuses et céphalées.

Cas de surdosage basés sur les notifications spontanées après commercialisation ~~:~~

De ces notifications, ont été retenus des cas d'erreur d'administration où la quantité totale de tériparatide contenue dans le stylo (jusqu'à 800 ~~µg~~**microgrammes**) a été injectée en une seule fois. Ont été observés des effets indésirables transitoires comme nausées, faiblesse/somnolence et hypotension. Dans certains cas, le surdosage n'a entraîné aucun effet indésirable. Aucun décès lié à

		un surdosage n'a été rapporté. *Conduite à tenir en cas de surdosage :* Il n'existe pas d'antidote spécifique pour FORSTEO. En cas de suspicion d'un surdosage, il convient d'interrompre transitoirement le traitement par FORSTEO, de surveiller la calcémie et de mettre en œuvre une prise en charge appropriée, telle qu'une réhydratation. **5. PROPRIÉETÉES PHARMACOLOGIQUES** **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : **Homéostasie du calcium**, Hhormones parathyroïdiennes et analogues, code ATC : H05 AA02. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** **Distribution** ~~FORSTEO est éliminé par clairance hépatique et extra-hépatique (environ 62 l/h chez les femmes et 94 l/h chez les hommes).~~ Le volume de distribution est voisin de 1,7 lL/kg. La demi-vie de FORSTEO est d'environ 1 heure après injection sous-cutanée, ce qui traduit le temps nécessaire à l'absorption à partir du site d'injection. **Biotransformation** Aucune étude de métabolisme ni d'élimination n'a été conduite avec FORSTEO toutefois le métabolisme périphérique de la parathormone semble être principalement hépatique et rénal. **Elimination** **FORSTEO est éliminé par clairance hépatique et extra-hépatique (environ 62 L/h chez les femmes et 94 L/h chez les hommes).** ~~*Caractéristiques des patients :*~~ ~~*Personnes âgées*~~ **Sujets âgés** Aucune différence de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge des patients (de 31 à 85 ans). Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire. **6. DONNÉEES PHARMACEUTIQUES**

		6.1 Liste des excipients Acide acétique glacial Acétate de sodium (anhydre) Mannitol Métacrésol Acide chlorhydrique **(pour l’ajustement du pH)** Hydroxyde de sodium **(pour l’ajustement du pH)** Eau pour préparations injectables ~~L’acide chlorhydrique et/ou la solution d’hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l’ajustement du pH.~~ **6.6 Précautions particulières d’élimination** Tout ~~produit~~ **médicament** non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **10. DATE DE MISE À ~~A~~JOUR DU TEXTE** **Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.**

1